

248. Synthèses de produits macrocycliques à odeur musquée

(5^{ème} Communication¹⁾)

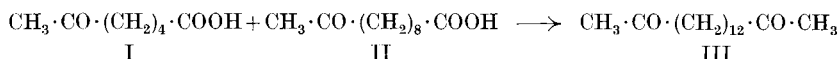
Nouvelle synthèse de la muscone

par M. Stoll et A. Rouvé.

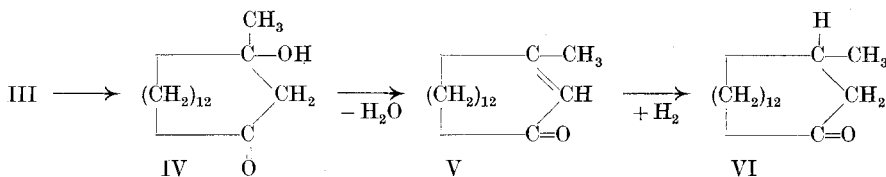
(10 II 44)²⁾

Différents procédés ont été élaborés³⁾ pour la préparation de la muscone racémique, mais aucun ne semble susceptible d'une application industrielle, car tous utilisent une matière première bien trop difficile à préparer.

Pour parer à cet inconvénient, nous avons essayé de réaliser la condensation interne de la dodécaméthylène- α , ω -diméthyl-dicétone (2,15-dioxohexadécane) III. Ce produit est très facilement accessible⁴⁾, soit par une condensation de l' α , ω -dibromodécane avec de l'ester acétylacétique suivie d'une scission en dicétone, soit par l'électrolyse d'un mélange de 10-oxo-undécanoïque II et de 6-oxo-heptanoïque I⁵⁾.



Si la condensation interne de cette dicétone III était réalisable avec de bons rendements, la synthèse de la muscone VI deviendrait une opération d'une grande simplicité, car il suffirait d'une déshydratation suivie d'une réduction de la double liaison pour transformer le produit de condensation IV en muscénone V et en muscone VI⁶⁾.



Pour réaliser cette condensation, nous nous sommes servis de la réaction de *Grignard* et *Colonge*⁷⁾, qui consiste à introduire à froid

¹⁾ Précédente communication: *Helv.* **30**, 1897 (1947).

²⁾ Date de dépôt du pli cacheté; ouvert par la rédaction, à la demande du déposant, Maison *Firmenich & Cie*, le 21 octobre 1947.

³⁾ Voir la liste chez *Hunsdiecker*: *B.* **75**, 1197 (1942).

⁴⁾ Ces synthèses feront l'objet d'une communication spéciale.

⁵⁾ Ces deux céto-acides sont très faciles à obtenir à partir de la méthylcyclohexanone (I) et de l'acide undécylénique (II).

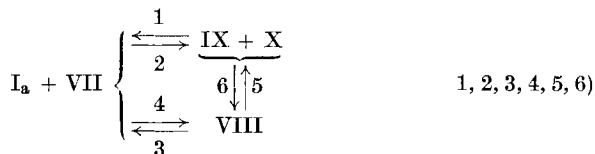
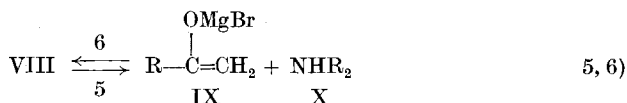
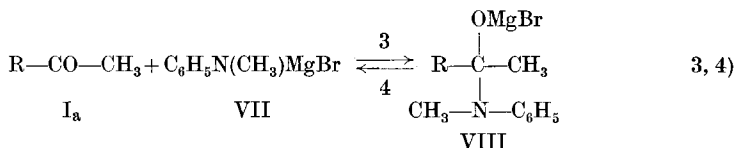
⁶⁾ Annotation lors de la correction des épreuves: La cyclisation de la dicétone III en muscone VI forme une partie de la synthèse biochimique proposée par *Ph. G. Stevens*, *Am. Soc.* **67**, 907 (1945).

⁷⁾ *C. r.* **194**, 929 (1932); *J. Colonge*, *Bl.* [5] **1**, 1101 (1934).

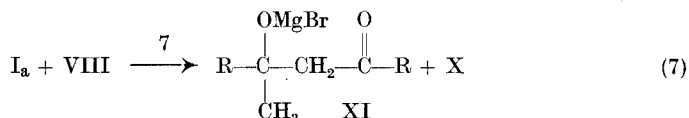
une solution benzénique du bromomagnésien de la méthylaniline VII dans un excès de méthylcétone I_a. Les auteurs ont réussi de cette façon à condenser la méthyl-nonyl-cétone sur elle-même avec un rendement optimum de 71 %.

En remplaçant le benzène froid par de l'éther absolu en ébullition, et en introduisant la cétone dans un excès de réactif, contrairement aux recommandations de *Grignard* et *Colonge*, nous avons pu augmenter le rendement de 71 à 90 %.

Ce fait semblait indiquer que la réaction consiste tout d'abord en une réaction réversible d'addition du réactif au groupe carbonyle (réactions 3 et 4).



Cette réaction serait suivie par la condensation proprement dite du produit d'addition VIII avec la cétone I_a, et de la libération d'une molécule de méthylaniline X (réaction 7).



Pour la première partie de la réaction, *Grignard* et *Colonge* admettent une réaction réversible de l'aminomagnésien avec la méthylcétone énolisée, qui aboutit au magnésien mixte IX et à l'amine libre X (réactions 1 et 2). Selon ces auteurs, la formation d'un produit d'addition VIII stable n'aurait lieu qu'avec des substances non énolisables¹⁾. Mais un magnésien mixte d'un énol IX pourrait également se former par scission du produit d'addition. Cette réaction serait la forme monomoléculaire de la réaction de condensation bimoléculaire 7. Ainsi le produit d'addition VIII peut se retransformer en produit de départ I_a et réactif VII, soit directement (réaction 3 et 4), soit par

¹⁾ *J. Colonge*, Thèse, Lyon 1934, p. 60.

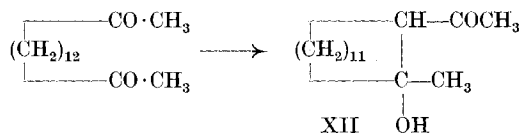
l'intermédiaire de l'énol IX (réaction 5 et 6). Mais, dans les deux cas, ce doit être la concentration du magnésien VII qui détermine l'équilibre entre la cétone I_a et l'énol IX. Le produit de départ régénéré par les réactions 1 ou 3 peut tout de suite rentrer dans le cycle des réactions, ou se combiner avec le produit VIII.

Selon *Grignard* et *Colonge*, par contre, le magnésien mixte de l'énol IX ne serait pas apte à la condensation et fournirait ainsi la quantité de cétone I_a que l'on retrouve après la réaction si l'on n'utilise pas un excès du réactif VII.

La seconde partie de la réaction comporte également deux possibilités de réaction.

On sait que, suivant les réactifs, le groupe méthylène peut aussi se condenser. *Grignard* et *Colonge* ont bien prouvé par l'exemple de la méthyléthylcétone que les aminomagnésiens ne condensent que le groupe méthyle, et l'étonnante stabilité du produit de réaction semble confirmer cette constatation. Mais, en ce qui concerne les méthylcétone supérieures, la preuve définitive restait encore à faire.

En appliquant la méthode de *Grignard* et *Colonge* à la condensation interne d'une α, ω -diméthyl-dicétone, il fallait envisager également la possibilité de formation d'un cycle de treize chaînons XII.



Toutefois cette éventualité était peu probable, tout d'abord parce que selon *Grignard* et *Colonge* (l. c.) la condensation a lieu de préférence sur le groupe méthyle, ensuite, parce que le cycle de 15 chaînons se forme environ quatre fois plus facilement que celui de 13 chaînons¹⁾.

Par contre, l'existence des équilibres discutés ci-dessus semble être très défavorable à l'application de cette méthode de condensation pour le but proposé.

En effet, pour favoriser la réaction monomoléculaire, nous sommes obligés de travailler avec des solutions fortement diluées. De ce fait, nous avantageons également l'énolisation, si le rapport cétone/réactif est d'environ $\frac{1}{2}$. Les produits énoles semblent très peu solubles dans l'éther et forment des précipités qui soustraient une bonne partie du produit à la réaction.

On obtient ainsi, après l'hydrolyse, des produits cireux qui redonnent, à la distillation, la dicétone dont on est parti. Pour éviter ces précipités, il faut utiliser un grand excès (50 à 100 mol.) de réactif ou de méthylaniline. Mais dans ce cas, les *deux* groupes cétoniques ont

¹⁾ *Stoll et Rouvé*, Helv. **18**, 1087 (1935).

probablement formé un produit d'addition avec le réactif et ne se condensent plus qu'imparfaitement. On retrouve beaucoup de produits de départ non entrés en réaction.

C'est en travaillant avec une quantité de réactif intermédiaire que nous sommes arrivés à réaliser la condensation interne avec le meilleur résultat. Nous avons obtenu environ 17% de β -méthylcyclopentadécénone V. D'autres essais avec d'autres agents de condensation auront pour but d'augmenter ce rendement. Tel qu'il est, il montre déjà que cette voie de synthèse de la muscone promet d'être intéressante.

La condensation nous a toujours immédiatement donné le produit déshydraté V. Par réduction catalytique, celui-ci a été facilement transformé en muscone VI, dont la semicarbazone fondait très près de celle du produit naturel à 138—140° (non corr.).

Le mélange des deux semicarbazones fondait à la même température.

Partie expérimentale.

L'appareillage consiste en un ballon de 8 litres à 3 cols muni d'un agitateur, d'un reflux avec tube mélangeur et d'ampoules à robinet pour l'introduction du réactif et de la solution du produit à cycliser, le tout rempli d'azote soigneusement séché.

Mode opératoire: Dans 5 litres d'éther absolu, on introduit 50 cm³ d'une solution étherée de bromure de méthylaniline-magnésium contenant environ 0,0926 mol-gr. de magnésium et 0,1052 mol-gr. de méthylaniline. Pour préparer cette solution, on fait réagir 9 gr. de magnésium activé avec 50 gr. de bromure d'éthyle en présence de 120 cm³ d'éther. Après réaction et dissolution du magnésium, on ajoute 45 gr. de méthylaniline dissous dans 100 cm³ d'éther absolu. La solution obtenue est filtrée sous pression d'azote et à l'abri de l'air et donne 200 cm³ d'un filtrat coloré, très foncé, en couche épaisse. On utilise 50 cm³ de ce filtrat comme agent de condensation, après dilution dans 5 litres. Cette solution diluée contient un trouble appréciable; elle est chauffée à reflux sur un bain-marie. C'est dans l'éther, refluxant avec une certaine intensité, qu'on introduit très lentement la solution de 4,3 gr. de 2,15-dioxohexadécane (0,017 mol-gr., p. de f. 82,5°) dans 380 cm³ d'éther absolu.

La durée totale de l'introduction est d'environ 5 heures. La température dans le liquide maintenu en agitation est de 33,5 à 34°.

Après refroidissement du mélange, qui s'était fortement troublé, on hydrolyse en introduisant lentement 100 cm³ d'acide chlorhydrique contenant à peu près 140 gr. de HCl par litre. On obtient ainsi deux couches claires que l'on sépare. La solution étherée est lavée à l'acide et à l'eau jusqu'à élimination de toute méthylaniline.

Séché sur le sulfate de sodium, l'éther est distillé au bain-marie et laisse 4,9 gr. de résidus huileux, partiellement cristallisés à température ordinaire. Dans ce produit de réaction brut, l'odeur de musc est déjà reconnaissable, mais en partie couverte par une odeur très prononcée rappelant celle de la rose.

Une partie de ce produit est restée pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole. La séparation par ce dissolvant nous fournit:

soluble dans l'éther de pétrole	30—50°	2,75 gr.	huile et cristaux	odeur rose et musc.
» » » » »	50—70°	0,7 gr.	cire,	odeur plus faible, du même genre.
insoluble » » » »	50—70°	1,25 gr.		
	Total	4,70 gr.		

Le premier de ces produits, distillé dans le vide absolu, se sépare en deux fractions de 1,15 gr. chacune, dont la première distille en majeure partie vers 105—110° sous

0,01 mm., donc nettement plus bas que le 2,15-dioxohexadécane. Cette dernière dicétone peut être identifiée dans la seconde fraction, par cristallisation dans l'éther de pétrole, à côté de produits mal définis, résineux ou distillant encore plus haut. On l'a également retrouvée dans la première fraction dont les dernières gouttes se prennent toujours en masse cristalline. Après trois distillations on sépare 0,7 gr. de produit qui reste liquide (huile jaune, très visqueuse ayant une forte odeur de musc). L'huile laisse déposer quelques cristaux brillants de même apparence que ceux qui dominent dans les queues. La présence de ce corps étranger — probablement une trace de dicétone — n'a pas sensiblement faussé les résultats de l'analyse.

Dans le vide absolu, les produits à odeur de rose sont volatils. On les retrouve en partie dans les liquides condensés à -80° (*Dewar*).

Le cœur du produit trois fois distillé et qui passe vers $100-105^{\circ}$ sous 0,01 mm., a les constantes suivantes:

	$d_4^{22,4} = 0,9399,$	$n_D^{24} = 1,4970$
$C_{16}H_{28}O$	Calculé C 81,3	H 11,94% $M_D = 73,43$
	Trouvé ,, 80,98	,, 11,90% $M_D = 73,65$

Le rendement en produit de cyclisation distillable est de l'ordre de 17%, calculé sur le rendement théorique.

Un autre essai fait dans des conditions identiques nous a donné un rendement légèrement inférieur en un produit qui se comportait de façon analogue.

Les produits de condensation liquides résultant des deux essais de cyclisation ont été réunis et redistillés deux fois pour catalyse. Après deux distillations, 0,89 gr. ont donné 0,63 gr. de cœur, distillant surtout vers $110-112^{\circ}$ sous 0,01 mm., à côté de 0,16 gr. de queues en partie cristallisées.

Dans ces queues, la dicétone a pu être isolée par cristallisation dans très peu d'éther de pétrole. On a obtenu 0,01 gr. de parties cristallisées qui fondaient de 82 à $82,5^{\circ}$, à côté d'eaux-mères qui cristallisent également en partie. Le cœur n'a plus été analysé, mais soumis immédiatement à l'hydrogénation catalytique en présence de 4 gr. de nickel réduit, précipité sur «Kieselgur», et d'environ 40 cm^3 d'alcool éthylique.

0,63 gr. de $C_{16}H_{28}O$ doivent absorber $56,4 \text{ cm}^3$ d' H_2 à 17° et 855 mm. de pression.

Notre produit a absorbé environ 37 à 42 cm^3 d' H_2 à 17° et 855 mm. de pression, le catalyseur de nickel ayant préalablement été saturé d'hydrogène et compte-tenu des variations de volume constatées dans un essai à blanc, mené parallèlement dans un appareil de dimensions semblables. Notre produit n'absorbait donc guère plus de 70—75% de l'hydrogène calculé.

Après séparation, on a obtenu 0,64 gr. de produit d'hydrogénation brut qui, par distillation, a été séparé en une première fraction de 0,47 gr., p. d'éb. $100-105^{\circ}$ (115°), sous 0,01 mm., $d^{15} = 0,9317$, et une seconde fraction de 0,15 gr. de queues, distillant en partie à des températures plus élevées et d'aspect plus visqueux.

L'analyse de la première fraction a donné:

$C_{16}H_{30}O$	Calculé C 80,60	H 12,68%
	Trouvé ,, 79,85; 80,12; 79,80	,, 12,31; 12,37; 12,37%

On a traité 0,21 gr. de ce même produit avec $2,3 \text{ cm}^3$ de solution fraîche d'acétate de semicarbazide. Après filtration et lavage, on a obtenu une semicarbazone brute qui fondait de $132,5-134^{\circ}$.

Recristallisée dans de l'alcool, elle fond finalement à $138-140^{\circ}$.

$C_{17}H_{33}ON_3$	Calculé C 69,10	H 11,26	N 14,22%
	Trouvé ,, 69,25; 69,31	,, 10,87; 10,98	,, 14,65%

Genève, Laboratoires de la Maison *Firmenich & Cie*,
successeurs de *Chuit, Naef & Cie*. 9 février 1944.